

109年度第三次產官學會議

109年10月28日
食品藥物管理署C201會議室

議程

● 報告事項

➤ 近期法規資訊

➤ 細胞治療臨床試驗-臨床審查考量重點

➤ 細胞治療以NAT法執行黴漿菌(mycoplasma)試驗之
審查原則

➤ 宣導事項

● 臨時動議

近期法規資訊

公告日期109/06/18~109/10/20

專案經理 廖珮汝

近期法規資訊摘要

分類	日期	主旨
臨床試驗	109年06月30日	檢送「人類細胞及基因治療製劑流向管理基準(草案)」，惠請貴會協助轉知所屬會員，如有修正意見者，請於文到60日內來函陳述，請查照。
	109年08月26日	檢送「人類細胞及基因治療製劑捐贈者知情同意基準(草案)」，惠請貴會協助轉知所屬會員，如有修正意見者，請於文到60日內來函陳述，請查照。
	109年08月28日	修正「藥品優良臨床試驗準則」部分條文，名稱並修正為「藥品優良臨床試驗作業準則」，業經本部於中華民國109年8月28日以衛授食字第1091407788號令修正發布，請查照並轉知所屬。
	109年09月22日	「藥品優良臨床試驗作業指引(GCP)」業經本部於109年9月22日衛授食字第1091408595號公告，惠請貴會轉知所屬會員，請查照。
	109年08月28日	檢送「特管辦法細胞治療技術銜接細胞治療製劑應檢附技術性資料指引(草案)」，惠請貴會協助轉知所屬會員，如有修正意見者，請於文到60日內來函陳述，請查照。
	109年10月20日	修訂申請國內新藥臨床試驗審查之簡化流程之相關證明文件 ，詳如說明段，並自即日起施行，惠請貴會轉知所屬會員，請查照。
藥政管理	109年07月07日	「輸入藥物邊境抽查檢驗辦法」，業經本部於中華民國109年7月7日以衛授食字第1091605766號令修正發布，請查照。

近期法規資訊摘要

分類	日期	主旨
藥政管理	109年07月10日	提供本署「 藥品查驗登記電子通用技術文件驗證指引(草案) 」之補充資訊，請查照。
	109年07月22日	本署公告訂定「 真實世界證據支持藥品研發之基本考量 」指引，請查照並轉知所屬會員。
	109年07月22日	有關「 國產新藥之藥品許可證得同時刊載1家以上製造廠 」方案，請查照並轉知所屬會員。
	109年08月28日	有關本署擬訂「 真實世界證據的研究設計 - 務實性臨床試驗的考量重點(草案) 」，惠請貴會轉知所屬會員，如有修正意見者，請於發文日起60日內來函陳述意見，請查照。
查驗登記	109年08月28日	「 已於十大醫藥先進國上市滿十年，國內屬新複方、新劑型、新使用劑量、新單位含量之非處方藥新藥查驗登記審查原則 」業經本部於109年8月28日衛授食字第1091408596號公告，請貴會轉知所屬會員，請查照。
	109年09月03日	有關 速放及控釋劑型之非監視成分學名藥 ，及 新單位含量藥品申請查驗登記皆應檢附生體相等性試驗，或生體可用率及臨床試驗報告 相關事宜，請查照並轉知所屬會員。

近期法規資訊摘要

分類	日期	主旨
上市 後管 理	109年06月18日	為確保民眾用藥安全，請貴公司依說明段辦理含 formoterol/fluticasone 成分藥品中文仿單變更，請查照。
	109年06月29日	為保障民眾用藥安全，請貴公司依說明段辦理含 elbasvir/grazoprevir 成分藥品之中文仿單變更，請查照。
	109年06月30日	為確保民眾用藥安全，請貴公司依說明段辦理含 perampanel 成分藥品中文仿單變更，請查照。
	109年07月02日	為保障民眾用藥安全，請貴公司依說明段辦理含 直接作用型抗C型肝炎類 成分藥品之中文仿單變更，請查照。
	109年07月08日	為保障民眾用藥安全，請貴公司依說明段辦理含 pibrentasvir/glecaprevir 成分藥品之中文仿單變更，請查照。
	109年07月16日	「含 lorcaserin 成分藥品之療效及安全性再評估未獲通過，其輸入業者應於109年8月16日前收回市售品。」業經本部於109年7月16日以衛授食字第1091404979號公告發布，請轉知所屬會員，請查照。
	109年07月21日	有關「"福元"伊普錠400毫克 IBUPROFEN TABLETS 400MG "F.Y" (衛署藥製字第039893號)」等13項藥品供應不足及其替代藥品一案，詳如附件，請查照並轉知所屬會員。
	109年07月21日	為保障民眾用藥安全，請貴公司依說明段辦理含 alemtuzumab 成分藥品之中文仿單變更，請查照。
	109年07月23日	檢送含 腫瘤壞死因子阻斷劑類(TNF-Alpha Blockers) 藥品之上市後風險管理計畫書修訂(草案)1份，倘貴單位有相關建議或意見請於109年8月31日前回復本署，請查照見復。

近期法規資訊摘要

分類	日期	主旨
上市 後管 理	109年07月24日	「直接作用型口服抗凝血劑成分藥品安全資訊風險溝通表」業發布於本署網站。
	109年07月29日	有關公告修正行政院衛生署90年3月19日衛署藥字第0900018043號公告「口服固體製劑上市後變更」之附件表格，業經本署於109年7月23日衛授食字第1091406292號公告，惠請貴會轉知所屬會員，請查照。
	109年07月31日	有關含短效型β-agonists類成分藥品用於產科相關適應症之用藥安全一案，請查照。
	109年08月11日	「公告含tramadol成分藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜」及「公告廢止本部106年9月12日衛授食字第1061408065號『公告含tramadol成分藥品使用於兒童之臨床效益及風險再評估結果相關事宜』，並自即日起生效」等公告，請轉知所屬會員，請查照。
	109年09月04日	「血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表」業已發布於本署網站。
	109年09月04日	檢送「藥品不良反應通報表」、「藥品不良反應通報表(臨床試驗通報用)」、「疫苗不良事件通報表」、「藥品不良反應通報表填寫指引」、「疫苗不良事件通報表填寫指引」及「藥品臨床試驗不良反應通報表格填寫指引」各1份，請查照並轉知所屬會員。
	109年09月25日	「刺激型瀉劑類藥品安全資訊風險溝通表」業已發布於本署網站。
	109年09月28日	「Amiodarone成分口服劑型藥品安全資訊風險溝通表」業已發布於本署網站。
	109年09月28日	「cyclosporine成分注射劑型藥品安全資訊風險溝通表」業已發布於本署網站。
	109年10月05日	「含codeine成分藥品安全資訊風險溝通表」業已發布於本署網站。

分類	臨床試驗
發文日期	109年10月20日
發佈文號	衛授食字第1091409449號
主旨	<p>修訂申請國內新藥臨床試驗審查之簡化流程之相關證明文件，詳如說明段，並自即日起施行，惠請貴會轉知所屬會員，請查照。</p>
重點摘要	<p>一、為簡化審查程序，提升國際競爭力，凡申請經美國食品藥物管理局（FDA）核准進行之試驗用新藥（Investigational New Drug）相同計畫編號之臨床試驗，得檢齊相關證明文件，經報本部核准後即可執行。</p> <p>二、申請資料：</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> 廠商切結書 (必要文件) <input checked="" type="checkbox"/> FDA核准此計畫編號之函文(直接證明) <input checked="" type="checkbox"/> Sponsor submit protocol letter and Form FDA1571 <input checked="" type="checkbox"/> FDA IND Acknowledgement letter <input checked="" type="checkbox"/> 美國醫院人體試驗委員會同意函(輔助證明；若屬首次用於人體 (First in human)之藥品臨床試驗計畫，為必要文件。) <p>二、經本部認定後，即適用簡化程序。如計畫內容變更，申請商仍應檢附相關資料及前述證明文件主動同步函送至本部核備。</p> <p>三、如為供查驗登記用之臨床試驗計畫案，依該試驗之設計所得資料是否足夠支持該藥之查驗登記案，須視試驗報告結果而定。</p>

分類	藥政管理
發文日期	109年07月22日
發佈文號	FDA藥字第1091405905B號
主旨	本署公告訂定「 真實世界證據支持藥品研發之基本考量 」指引，請查照並轉知所屬會員。
重點摘要	<p>一、本指引主要目的為介紹真實世界證據(Real-world Evidence, RWE)的特色及其應用之基本考量，並且說明真實世界證據的建立方式及產生真實世界證據的試驗設計方法。如擬運用真實世界證據作為藥品查驗登記相關事項之申請，建議申請者於規劃階段，儘早向法規單位諮詢，以利研究之進行與結果之應用。</p> <p>二、旨揭指引請至本署網站(http://www.fda.gov.tw)「公告資訊」網頁自行下載。</p>

分類	藥政管理
發文日期	109年07月22日
發佈文號	FDA藥字第1091406352號
主旨	有關「 國產新藥之藥品許可證得同時刊載1家以上製造廠 」方案，請查照並轉知所屬會員。
重點摘要	<p>一、為協助國內製藥產業發展，確保國產新藥之藥品可以穩定提供病人使用，將試辦該類之藥品許可證得同時刊載1家以上製造廠俾利藥品調度，惟申請者應確保欲新增或變更之個別製造廠具有同一品質管制系統，且均符合藥品優良製造(PIC/S GMP)規範，以確保民眾用藥品質之一致性。</p> <p>二、適用於國產新藥*之查驗登記及該類新藥於取得藥品許可證後之5年內申請變更登記者。</p> <ul style="list-style-type: none"> ☑新成分 ☑新療效複方，且於國內曾執行臨床試驗或BA/BE試驗 ☑新使用途徑 ☑新劑型屬微脂粒 (Liposome) 劑型、經皮吸收劑型、緩釋劑型

分類	查驗登記
發文日期	109年08月28日
發佈文號	衛授食字第1091408600號
主旨	<p>「已於十大醫藥先進國上市滿十年，國內屬新複方、新劑型、新使用劑量、新單位含量之非處方藥新藥查驗登記審查原則」業經本部於109年8月28日衛授食字第1091408596號公告，請貴會轉知所屬會員，請查照。</p>
重點摘要	<p>已於十大醫藥先進國上市多年之非處方藥品，通常已具備有相當的技術性資料可供審查，其品質、安全與有效性已被其他國家法規單位認可。在不侵害他人藥品專利為前提，且有適當試驗資料連結該廠藥品與在他國上市之對照藥品時，中央衛生主管機關可以接受廠商適當引用國外上市藥品的公開資料，做為支持該藥品在我國上市核准所需之品質、安全與有效之部分參考資料。考量此類藥品風險較低，經審查評估得以減免部分臨床、藥動學及藥毒理資料。</p>

分類	查驗登記
發文日期	109年09月03日
發佈文號	FDA藥字第1091408946號
主旨	<p>有關速放及控釋劑型之非監視成分學名藥，及新單位含量藥品申請查驗登記皆應檢附生體相等性試驗，或生體可用率及臨床試驗報告相關事宜，詳如說明段，請查照並轉知所屬會員。</p>
重點摘要	<p>一、依據藥品查驗登記審查準則附件三及附件四規定，新單位含量如屬非監視新藥成分者，得免附生體相等性試驗，或生體可用率及臨床試驗資料。一般學名藥如係控釋劑型製劑或屬中央衛生主管機關公告須執行生體相等性試驗之品目者，應檢送生體相等性試驗報告，或生體可用率及臨床試驗報告。</p> <p>二、前行政院衛生署自民國83年起，陸續針對非監視成分藥品中，治療濃度範圍狹窄或可能有生體相等性疑慮之成分品項，實施分品項、分階段公告要求回溯執行生體相等性試驗，以確保藥品品質。另參考近年國際上對老舊成分學名藥品之管理，亦逐步要求提供生體相等性試驗報告等療效相等資料。</p> <p>三、為使我國未來申請查驗登記上市之學名藥及新單位含量藥品皆有療效相等之實證依據，並加強非監視成分藥品之管理，本署將於111年7月1日啟動修正藥品查驗登記審查準則，以施行旨揭事宜，若有此類產品研發者請儘早規劃旨揭報告事宜。</p>

謝謝聆聽

細胞治療臨床試驗-臨床審查重點

IND小組長 陳筱筠 醫師
醫藥品查驗中心新藥科技組

OUTLINES

- 審查基準及試驗設計相關指引
- 細胞治療臨床試驗設計重點考量
 - 整體考量
 - 早期臨床試驗
 - 驗證性臨床試驗
- 臨床審查重點

審查基準及試驗設計相關參考指引

- 細胞治療產品相關指引

行政規則/行政指導 (Guidance)

人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準

申請臨床試驗之程序、
資料要求、審查考量

109年5月1日修訂版

人類細胞治療產品查驗登記審查基準

查驗登記審查考量

人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準

確保產品無傳染性風險

人體細胞組織優良操作規範 (GTP)

協助機構確保細胞組織之操作

- 針對該治療領域之試驗設計參考

- 我國及先進法規國家針對特別疾病所訂之藥物研發策略指導原則

OUTLINES

- 審查基準及試驗設計相關指引
- 細胞治療臨床試驗設計重點考量
 - 整體考量
 - 早期臨床試驗
 - 驗證性臨床試驗
- 臨床審查重點

整體考量

- Prolonged biologic activity after a single administration
- Immunogenicity
- Invasive procedure
- Dynamic nature of living cells (may differentiate in vivo into undesired cell types) 、 ability to migrate 、 pre-treatment (donor or recipient)
- Feasibility of manufacturing
- Preclinical data may not always be as informative as for small molecule pharmaceuticals

臨床前試驗設計可參考下述指引

- 人類自體細胞治療產品研發 - 臨床前安全性資料及人體試驗起始劑量.當代醫藥法規月刊(2015-12) <http://www.cde.org.tw/Content/Files/Knowledge/5e5e0172-460b-43dd-85ad-d30e1eb506cb.pdf>
- US FDA: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products
November 2013

早期臨床試驗重點考量

- Trial Objective
 - Safety
 - Dose exploration
 - Feasibility Assessments
 - Pharmacology activity Assessment
- Study Population
- Control groups and Blinding
- Dose and Regimen
 - Starting dose
 - Dose escalation and regimen
- Treatment Plan
 - First in man study- Staggering Administration
 - Cohort Size
 - Operator Training and Documentation of Procedures
- Monitor and Follow-up
 - General Monitoring Considerations
 - Specific safety issues: acute or delayed infusion reactions, autoimmunity, graft failure, GVHD, new malignancies, transmission of infectious agents from a donor, and viral reactivation.
 - Duration of follow up
 - Study Stopping Rules

驗證性臨床試驗重點考量

- Confirmatory studies should be **in accordance to the existing general guidelines for the specific therapeutic area.**
 - Randomized controlled, comparative trials are preferable over single arm trials, or trials with external, historical controls, as they eliminate confounding baseline variables, reduce bias and are better suitable to obtain an unbiased estimate of the treatment effect.
 - Clinical efficacy endpoints as defined in specific guidance for the studied indication or disease are the basis for the clinical evaluation of ATIMPs. In cases where long-term efficacy is expected, the endpoints should also focus on the duration of the response
 - Should ensure that patients enrolled in clinical trials (starting with FIH trials) are appropriately followed-up in order to generate long-term efficacy and safety data sufficient to support the marketing authorisation application.

EMA: Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials. 2019

OUTLINES

- 審查基準及試驗設計相關指引
- 細胞治療臨床試驗設計重點考量
 - 整體考量
 - 早期臨床試驗
 - 驗證性臨床試驗
- 臨床審查重點

人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準

附件15 技術性資料審查重點表

第五章、臨床 (Clinical)		
1. 試驗之背景、理論基礎及預期價值	○	執行人體試驗前，應提供適當的非臨床試驗研究資料。若已有相關人體試驗或使用經驗的資料，也應提供。
2. 試驗設計	○	此部分審查除試驗可行性及合理性外，亦著重在受試者之權益維護。
3. 試驗族群	○	應符合我國細胞治療法規之適用範圍。
4. 納入及排除條件	○	
5. 使用細胞的種類與收集細胞過程	○	應載明細胞收集方法及是否牽涉新醫療技術或新醫療器材的使用。
6. 劑量之選用、投與方式及治療時間	○	應說明用法用量的理論基礎與依據。
7. 受試者安全考量及維護	○	包括安全性評估與維護受試者安全的完整計畫
8. 併用藥物或治療	○	如：是否需要併用免疫抑制劑，併用藥物或治療有無伴隨之安全性考量。
9. 試驗指標之選擇 (Endpoints)	○	視試驗目的及研發階段角色而定，包含療效與安全性指標。
10. 其他研究	△	如：是否附加追蹤細胞在體內的分佈與細胞功能持續時間的研究。
*備註 ○：需檢附資料 △：是否需檢附資料視個案而定		

臨床審查重點

1. 試驗背景與理論基礎
2. 試驗設計
3. 受試者/捐贈者 納入排除條件
4. 劑量選擇、投予方式及治療時間
5. 受試者權益與安全性維護
6. 併用治療
7. 療效指標
8. 受試者同意書

1. 試驗背景與理論基礎

- 欲以細胞**A**治療適應症**B**，理論基礎何在？
 - 臨床前動物試驗
 - 臨床試驗
 - 同實驗室同製程細胞**A**的人體使用經驗
 - 同細胞**A'** 同適應症**B**的人體使用經驗
 - 若引用文獻應提供全文及整理
 - 細胞來源、使用途徑、劑量、暴露人數、初步療效及安全性結果

2. 試驗設計

- 多國/台灣多中心/單一中心
- 第?期: 試驗設計應與宣稱的試驗分期相符
- 隨機分派/單一組別
- 盲性/開放性
- 安慰劑/活性對照
- 受試者人數
- 治療期及追蹤期
- 以受試者為主體的返診規劃: 每位受試者在什麼時間點接受哪些檢查及追蹤

3. 受試者納入排除條件

- 年紀
- 疾病診斷
 - 診斷標準、急慢性、嚴重度分級、癌症種類及分期、先前接受過的治療等均應有清楚定義
- 異體細胞治療需考量HLA matching
- 排除可能的高風險受試者
 - 試驗中其他需併用的藥物或需接受的處置 (e.g. G-CSF使用風險)
 - 免疫疾病、急性感染、其他癌症
 - 血液學、肝、腎、心、肺功能
- 對曾接受過治療種類、品項、距今間隔等亦須有所規範
- 異體細胞治療捐贈者納入排除條件

4. 劑量選擇

- 使用細胞種類及收集細胞過程
- 投予途徑
- 細胞數量
- 施打時間間隔
- 施打次數

5. 受試者權益與安全性維護

- 受試者權益

- 接受治療的權益

- 安全性維護

- 投與時之安全性評估:留院觀察多長時間
- 投與後之安全性評估:監測項目、追蹤時程、追蹤長度(至少1年，可能更長)
- 細胞治療特殊安全性:輸注反應、免疫生成性、自體免疫、排斥反應、疾病傳染、新癌症、異位組織新生
- 不良事件發生時的處理方式及通報原則
- 所有不良事件皆應追蹤至緩解或穩定
- 受試者暫停給藥或退出試驗的條件
- 試驗中止條件
- First in human study可考慮前幾位受試者採依序收案

6. 併用治療

- 必須併用的藥物或治療
 - 種類、劑量、療程之依據
- 允許併用的藥物或治療
- 禁止併用的藥物或治療
- 如無任何限制也應載明

7. 療效指標

- 應與所宣稱試驗分期相符
- 若欲作為第三期確認性試驗，其療效指標可參考該適應症之國際法規單位指引(FDA、EMA)，或已核准上市藥物之樞紐性試驗設計

8. 同意書

- 受試者同意書
 - 應詳實描述使用經驗，不誇大療效及預期效果
 - 應說明包含細胞治療本身及治療流程可能的副作用以及未知風險
- 若為異體使用，應檢附提供者（donor）同意書，以確保來源合法性

人類細胞治療製劑臨床試驗 申請作業及審查基準 一〇九年五月一日

附件四 光碟電子檔目錄

一、申請人類細胞治療製劑臨床試驗計畫案

※如有多個檔案者，請設資料夾

資料夾 ^註 或檔案名稱	第二層資料名稱	檔案備註
01_申請公文		
02_案件類別表		
03_案件基本資料表		
04_光碟電子檔目錄		
05_藥商執照影本	(舉例) 05-1 藥商執照影本 05-2 委託書	
06_倫理審查委員會核准證明文件	(舉例) 06-1 XX 醫院 IRB 核准函 06-2 ○○醫院 IRB 核准函	
07_國外核准證明文件		
08_人類細胞治療製劑臨床試驗計畫內容摘要表		
09_計畫書中文摘要		
10_計畫書英文摘要		
11_臨床試驗計畫書		
12_提供者 (donor) 同意書		
13_受試者同意書版本	(舉例) 13-1 ○○醫院 ICF_version1_Jan01_2018	
14_個案報告表		
15_試驗主持人與協同研究人員資格證明文件	(舉例) 15-1 ○○醫師 CV 15-2 ○○醫師 GCP 時數證明	
16_損害補償文件		
17_主持人手冊		
18_試驗產品品質證明文件		
19_受試者評估量表		
20_貨品進口同意書相關		
21_試驗產品外盒標籤		
22_繳費證明		
23_GTP 資料	23-1 自評表 23-2 基本資料表 23-3 作業場所平面圖 23-4 GMP 證明文件	

附件十四 人類細胞治療製劑臨床試驗申請技術性資料審查重點表

技術性資料審查項目	備註	說明
第三章、製程與管控 (Quality and Manufacturing Aspects)		
壹、製造與特性資料		
一、製造原料 (Starting and raw materials)		
(一) 細胞 (Cells)	○	<ol style="list-style-type: none"> 應說明細胞之種類，例如體細胞、成體幹細胞或胚胎幹細胞。 提供細胞來源說明，例如自體細胞或同種異體細胞；造血幹細胞、神經細胞或T細胞...等。 應檢附提供者 (donor) 同意書，以確保來源合法性。 應檢附提供者合適性證明，例如提供者之篩檢結果。其所須進行之篩選及檢驗項目，請參考本基準附件十二「人類細胞治療製劑相關特殊傳染病控管」。
(一) 2.細胞庫系統 (Cell banking system for established cell lines)	△	細胞庫系統包含種源細胞庫(Master Cell Bank)以及工作細胞庫(Working Cell Bank)。當需要建立細胞庫時，則應提供使用在產品製造時之細胞庫系統之來源、培養歷史、變異、特性鑑定與外來汙染物之檢測結果。
(二) 試劑 (Reagents)	○	應提供製造產品時使用的所有試劑之下列資訊： <ul style="list-style-type: none"> 成分的最終濃度 來源：供應商 試劑的品質：應使用臨床用(clinical grade)或藥典等級，若無臨床用(clinical grade)或藥典等級，請說明理由並檢附檢驗成績書(COA)，必要時可能要求額外之品質檢測 檢驗成績書COA

THANK YOU



細胞治療以**NAT**法執行黴漿菌 (**mycoplasma**)試驗之審查原則

黃豐淳 博士
BIO CMC小組長

依「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」應執行黴漿菌試驗

貳、分析方法

一、微生物檢測

(二)黴漿菌：.....如最終產品須快速放行供病人使用，實施以培養基為基礎的直接培養法以及指示細胞培養法為放行檢測並不可行時...採以聚合酶反應為基礎的黴漿菌檢測，然應提供數據證明所使用的聚合酶鏈反應檢測法具有足夠靈敏度與專一性。

黴漿菌試驗方法適用性查證- 藥典並未明確規定應執行之驗證內容

依據中華藥典 <7009.1> 所述，黴漿菌試驗如欲使用市售核酸擴增技術 (Nucleic Acid Amplification Technique ; NAT) 檢測套組，除須提供檢測套組製造商出具之分析方法確效外，**使用者仍須自行驗證套組是否符合其宣稱效能 (方法適用性查證)。**

「黴漿菌試驗方法查證」座談會

會議時間：[109年7月29日 10:30~12:10](#)

<專家/委員>

- 食品藥物管理署研究檢驗組/王德原/組長
- 艾默生物醫學股份有限公司/李幸懋/總經理
- 生物資源保存及研究中心/張育甄/研究員
- 工研院生醫所再生醫學技術組/林佩如/專案經理

<醫事司與會人員>

- 醫事司/莊育菁

<TFDA與會人員>

- 研究檢驗組/侯郁琦/技士
- 藥品組二科/廖婉婷/專員
- 藥品組二科/甘偉君/審查員

<業界與會人員>

- 23位業界代表

FAQ

提供有關藥品、醫療器材、諮詢輔導、醫療科技評估、國際合作等常見問題。



▶ 藥品審查

▶ 醫療器材

▶ 諮詢輔導

▶ 醫療科技評估

▶ 國際合作



• 首頁 > FAQ >

再生醫療製劑



再生醫療製劑



SEARCH

編號	FAQ類別	法規標題
1	再生醫療製劑	細胞治療以NAT法執行黴菌試驗時，若該NAT試劑套組製造商已依照藥典執行完整分析方法確效，使用者是否可採用該確效報告以取代自行確效？
2	再生醫療製劑	中華藥典(7009.1)以核酸擴增技術檢測黴菌之分析方法確效指引指出：「使用市售檢測套組進行分析時，製造商提供之確效證明得取代使用者自行確效，然而使用者仍須驗證市售套組是否符合其宣稱之效能」，請問使用者應如何執行試驗？
3	再生醫療製劑	核酸擴增技術檢測黴菌之分析方法查證時，應如何挑選適當之試驗菌株？

細胞治療以**NAT**法執行黴漿菌試驗時，若該**NAT**試劑套組製造商已依照藥典執行完整分析方法確效，使用者是否可援用該確效報告以取代自行確效？

若試劑供應商已依照藥典執行完整分析方法確效，使用者仍須驗證市售套組是否符合宣稱效能。依使用者訂定分析方法操作程序，可分為以下情況：

- 情況一：若訂定之方法完全依照確效內容執行黴漿菌試驗，則方法查證僅需確認靈敏度可達10 CFU/mL。
- 情況二：若方法有限度之調整下須有適當耐變性研究，例如以相同原理之分析方法，但以不同供應商之核酸萃取套組、或PCR機台等之方法執行測試，則除10 CFU/mL之菌株濃度外，可於10 CFU/mL鄰近菌株濃度之稀釋階下以適當重複次數(視個案而定)執行查證。
- 情況三：若方法調整超過耐變性研究可接受之程度，例如使用不同原理之核酸萃取方法，則須重新執行分析方法確效。

中華藥典(7009.1) 以核酸擴增技術檢測黴漿菌之分析方法確效指引指出：「使用市售檢測套組進行分析時，製造商提供之確效證明得取代使用者自行確效，然而使用者仍須驗證市售套組是否符合其宣稱之效能」，請問使用者應如何執行試驗？

若使用者訂定之方法完全依照確效內容執行黴漿菌試驗時，須以合適試驗菌株於含檢品下進行核酸擴增技術檢測黴漿菌之方法查證。

方法查證時靈敏度和耐變性可同步執行，以檢品(本細胞產品之取樣檢品)含10 CFU/ml之試驗菌株執行整個檢測過程(包括核酸萃取、PCR反應和結果分析)，應有至少三次獨立試驗，累積至少20次分析結果且達95%分析結果呈現陽性。

核酸擴增技術檢測黴漿菌之分析方法查證時，應如何挑選適當之試驗菌株？

方法查證使用之試驗菌株應評估CPU製程環境和細胞製品中可能汙染之黴漿菌，若經評估CPU製程環境無汙染歷史紀錄與疑慮，則請至少以兩株試驗菌株執行，並說明挑選之合理性依據。反之，則需依據汙染風險增加試驗菌株執行方法查證。

如考量細胞製品操作者可能造成之汙染疑慮，則可挑選口腔黴漿菌或肺炎黴漿菌；若考量製程中使用物料，如使用豬來源之trypsin，則須挑選豬黴漿菌；若考量細胞衍生物/培養物常見汙染則可挑選葉氏黴漿菌等。

**THANK YOU FOR YOUR
ATTENTION !**

宣導事項(一)

藥劑科技組
廖姿雅 小組長

新成分新藥查驗登記案件

本宣導事項已於104年1月12日之產官學溝通會議宣導(如附件)

- 署授食字第1011405725號函：新成分新藥查驗登記申請，自101年11月1日起應依「通用技術文件(CTD)格式」辦理。
- 署授食字第1021402886號函：自102年7月1日起，新成分新藥查驗登記案件均應檢送DMF資料。
- 原料藥技術性資料要求：
 - 依署授食字第1021401257號函檢送完整技術性資料
 - 可於NDA案內檢送，無須再另申請DMF主檔案核備
 - 不適用署授食字第1001403285號函精實送審文件資料
 - 不適用部授食字第1031413560號函CEP/COS證明文件資料
 - 如NDA案內未檢送，且引用DMF案件之資料
 - 該DMF案不適用精實送審文件或CEP/COS證明文件資料

謝謝聆聽

宣導事項(二)

專案管理組 楊智盛

OTC藥品查驗登記檢附原料藥DMF方式

- ① DMF備查函
- ② 完整技術性資料
- ③ 精實審查
- ④ 檢附官方API GMP證明文件及
 - ◆ 檢附原料藥反應步驟及流程圖、檢驗規格、方法及成績書等資料，取代原料藥技術性資料

OTC及成藥得檢附原料藥取代性資料原則

衛生福利部 公告

發文日期：中華民國107年5月9日
發文字號：衛授食字第1071404052號
附件：



變更原料藥技術性資料時應檢附同意本部食品藥物管理署參考CEP審查資料之授權書、變更內容與CEP核准一致聲明書、CEP證書影本、變更對照表及檢驗成績書等資料。

主旨：訂定「藥品查驗登記審查準則第四十九條之一、第三十九條附件二、第四十條附件四所定經中央衛生主管機關公告得以其他資料替代原料藥技術性資料之藥品」，並自即日生效。

依據：藥品查驗登記審查準則第四十九條之一、第三十九條附件二、第四十條附件四。

公告事項：

- 一、非屬新成分新藥或監視藥品之醫師、藥師、藥劑生指示藥品或成藥等製劑之原料藥，符合藥品優良製造規範者，得檢附原料藥反應步驟及流程圖、檢驗規格、方法及成績書等資料，取代原料藥技術性資料。
- 二、前項藥品或成藥之原料藥變更前揭資料時，應依藥品查驗登記審查準則第49之1條附件十二辦理變更登記。
- 三、藥品查驗登記倘係依104年2月24日部授食字第1031413543號令之CEP/COS(Certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia)辦理者，

- ✓ 107.05.09 修訂藥品查驗登記審查準則第49條之一、第39條附件二、第40條附件四
- ✓ **非屬新成分新藥或監視藥品之醫師、藥師、藥劑生指示藥品或成藥等製劑之原料藥，符合藥品優良製造規範者，得檢附原料藥反應步驟及流程圖、檢驗規格、方法及成績書等資料，取代原料藥技術性資料。**

官方API GMP證明文件範例

Q8.經本署採認之原料藥GMP證明文件

A8.經審核目前取得案例，經本署採認之的原料藥GMP證明文件有:

1. 英國 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)所核發之 Certificate of GMP Compliance of a Manufacturer。
2. 愛爾蘭 Health Products Regulatory Authority (HPRA)所核發之 Certificate of GMP Compliance of a Manufacturer。
3. 芬蘭 Finnish Medicines Agency (FIMEA)所核發之 Certificate of GMP Compliance of a Manufacturer。
4. 瑞典 Swedish Medical Products Agency (MPA)所核發之 Certificate of GMP Compliance of a Manufacturer。
5. 愛沙尼亞 Estonia State Agency of Medicines 所核發之 Certificate of GMP Compliance of a Manufacturer。
6. 法國 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) 核發之 Certificate of GMP Compliance of a Manufacturer。法國 ANSM 聲明目前已不核發 GMP 證明文件，請提供自行列印之 eudra 證明文件 (不須簽證)。法國 GMP。法國 EUDR A。
7. 義大利 Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)核發之 Certificate of GMP Compliance of a Manufacturer。
8. 瑞士 Swissmedic 核發之 Certificatae of GMP Compliance。瑞士 GMP1、瑞士 GMP2
9. 丹麥 Danish Health and Medicines Authority (DHMA)所核發之 Certificate of GMP Compliance of a Manufacturer。丹麥 GMP、丹麥 GMP(Eudra)

TFDA官網：[首頁](#) > [業務專區](#) > [製藥工廠管理\(GMP/GDP\)](#) > [製藥工廠](#)

日本-GMP證明文件

MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND WELFARE
GOVERNMENT OF JAPAN
2-2, KASUMIGASEKI 1-CHOME, CHIYODA-KU, TOKYO 100-8916

CERTIFICATE

It is hereby certified that the following manufacturing site of _____, in which the following product is produced is subject to our inspections at suitable intervals, and the manufacturing in the site conforms to all the requirements of the Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-drugs ("Drugs/Quasi-drugs GMP Ordinance") laid down in accordance with the recommendation of the World Health Organization.

Name of Manufacturing Site:

Address:

Product:

No.

TOKYO, date



Makoto Nakagawa
Director, Compliance and Narcotics Division
Pharmaceutical and Food Safety Bureau
Ministry of Health, Labour and Welfare

(Form No.14-1)

MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND WELFARE
GOVERNMENT OF JAPAN
2-2, KASUMIGASEKI 1-CHOME, CHIYODA-KU, TOKYO 100-8916

CERTIFICATE

It is hereby certified that the following manufacturing site of (name of the manufacturer), (address), in which the following product(s) is(are) produced is subject to our inspections at suitable intervals, and the manufacturing in the site conforms to all the requirements of the Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-drugs ("Drugs/Quasi-drugs GMP Ordinance") laid down in accordance with the recommendation of the World Health Organization.

Name of Manufacturing Site:

Address:

Product(s):

No.

TOKYO, date

(監視指導・麻薬対策課長名)

Director, Compliance and Narcotics Division
Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau
Ministry of Health, Labour and Welfare

美國-API CPP

United States Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research

10903 New Hampshire Ave, Silver Spring, MD 20993, United States of America

CDERExportCertificateProgram@fda.hhs.gov - Telephone (301) 796-4950

Certificate of a Pharmaceutical Product - Active Pharmaceutical Ingredient (API)

Certificate: [REDACTED]

Certificate Issue Date: August 27, 2018

Certificate Expiration Date: August 26, 2020

Importing Country: TAIWAN

Exporting Country: UNITED STATES of AMERICA

1.	Drug Trade Name, International or National non-proprietary name (as applicable) & dosage form: [REDACTED]
1.1	Active Ingredient(s) and amount(s) per unit dose (complete quantitative composition is preferred): See Attachments
1.2	Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country? No
1.3	Is this product actually on the market in the exporting country? Yes
2.B.1	Applicant for certificate name & address: [REDACTED]
2.B.2	Status of Applicant: Manufacturer
2.B.2.1	Manufacturer name & address: [REDACTED]
2.B.3	Why is marketing authorization lacking? Not Required
2.B.4	Remarks: The firm proposes to export the active pharmaceutical ingredients (API) listed above, which when properly labeled with statement "Caution: For further manufacturing, processing or repackaging", may be freely marketed in the United States of America at this time.
3.	Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced? Yes
3.1	Periodicity of routine inspections (years): Pursuant to section 510(h)(3) of the Federal Food, Drug & Cosmetic Act, inspections will occur in accordance with a risk-based schedule
3.2	Has the manufacture of this type of dosage form been inspected? Yes
3.3	Do the facilities and operations conform to GMPs as recommended by the WHO? (GMPs including 21 Code of Federal Regulations parts 210, 211, or ICH Q7A): Yes, at time of inspection, site complies with FDA cGMP
3.4	Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product undertaken by another party? Yes



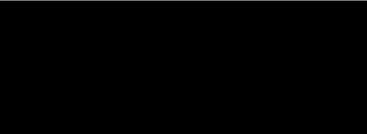
Andrei Perloni, Branch Chief
Drug Import Export Compliance Branch
Division of Imports, Exports & Recalls
Office of Drug Security, Integrity & Response

美國-EIR查廠報告



U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research
Office of Pharmaceutical Quality
Office of Surveillance
Division of Quality Surveillance Assessment
10903 New Hampshire Avenue
Building 51, Room 4316
Silver Spring, MD 20993
TELEPHONE: (301) 796-3254
FAX: (301) 847-8742



Reference: Inspection Date(s): 03/27/2017 - 03/31/2017



We are enclosing a copy of the establishment inspection report (EIR) for the inspection that the U.S. Food and Drug Administration (FDA) conducted at your premises on the referenced locale and date(s). When the Agency concludes that an inspection is "closed" under 21 CFR 20.64(d)(3), it will release a copy of the EIR to the inspected establishment. This procedure is applicable to EIRs for inspections completed on or after April 1, 1997.

The Agency continually works to make its regulatory process and activities more transparent to the regulated industry. Releasing this EIR to you is part of this effort. The copy being provided to you comprises the narrative portion of the report; it may reflect redactions made by the Agency in accordance with the Freedom of Information Act (FOIA) and 21 CFR Part 20. This, however, does not preclude you from requesting additional information under FOIA.

If there is any question about the released information, feel free to contact me at: 301-796-7364.

fda_phone

For more information on the U.S. FDA, please visit our website at www.fda.gov.


Sincerely,

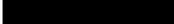
FEI: 

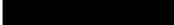
Enclosure: Establishment Inspection Report (EIR)

Establishment Inspection Report



FEI: 

EI Start: 

EI End: 

the following:



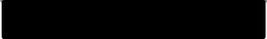
JURISDICTION (PRODUCTS MANUFACTURED AND/OR DISTRIBUTED)

The firm currently manufactures the following products for the US market:



As such, these products manufactured by the firm are subject to the requirements of current Good Manufacturing Practices under 21 CFR Part 211 and the Food, Drug and Cosmetic Act.

The following products will be manufactured by the firm for the US market in 2017:

Product Name	DMF#	Status
		Validation is  completed, and amendment of site change will be submitted in August 2017. Interested US customer for 
		Validation completed, and amendment of site change will be submitted in September 2017. Interested US customer for 
		Validation will be carried out in May 2017, and the amendment of site change will be submitted in October 2017.

A list of the firm's APIs is provided in Exhibit #3. The firm provided a list of all customers in Exhibit #4.

OTC藥品查驗登記DMF注意事項

- 屬**新成分新藥**或**監視藥品**之OTC藥品查驗登記案，則原料藥DMF不適用取代性資料。
- API GMP證明文件以**替代方式**提供，則原料藥DMF不適用檢附取代性資料。
 - ✘ 十大醫藥先進國家之**製劑CPP**
 - ✘ MHLW Form No.4-1+醫藥品製造販賣承認書
 - ✘ 醫藥品製造業許可證+醫藥品製造販賣承認書

**THANKS
FOR
LISTENING**

臨時動議